1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pulmocis 2 mg trousse pour préparation radiopharmaceutique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 2 mg de macroagrégats d'albumine humaine (macrosalb).

Le nombre de particules par flacon est compris entre 2 x 10^6 et 4 x 10^6. Dans le produit radiomarqué, plus de 95% des particules ont une taille comprise entre 10 et 100 micromètres.

Produit à partir d'albumine sérique de donneurs humains.

La trousse ne comprend pas le radionucléide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Trousse pour préparation radiopharmaceutique.
Granulés blancs

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Après radiomarquage avec une solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, la suspension de macroagrégats d'albumine humaine technétiés obtenue est indiquée chez l'adulte et l'enfant pour :

- Scintigraphie de perfusion pulmonaire.

Pour affirmer ou réfuter le diagnostic d'embolie pulmonaire chez les patients présentant des symptômes d'embolie pulmonaire et pour surveiller l'évolution d'une embolie pulmonaire ;

Pour évaluer la fonction pulmonaire relative régionale avant des traitements qui réduisent significativement la perfusion pulmonaire tels qu'une résection pulmonaire (partielle), en préopératoire et pour le suivi des transplantations pulmonaires ou pour faciliter la planification de la radiothérapie ;

En association avec la scintigraphie de ventilation pour l'évaluation initiale et le suivi des patients atteints de maladies pulmonaires obstructives et / ou restrictives graves.

Pour le diagnostic et la quantification des shunts pulmonaires droite-gauche.

- Phlébographie radio-isotopique

Comme alternative à l'échographie Doppler, pour la phlébographie radio-isotopique des membres inférieurs, en association avec la scintigraphie de perfusion pulmonaire chez des patients chez lesquels on suspecte à la fois une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs et une embolie pulmonaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Ce médicament doit être administré exclusivement par des personnes autorisées (voir le paragraphe « Mises en garde générales » à la rubrique 6.6).

Posologie
Adultes

Chez un adulte d'environ 70 kg, l'activité recommandée à administrer par voie intraveineuse est comprise entre 40 et 150 MBq, avec une valeur moyenne de 100 MBq pour la scintigraphie de perfusion pulmonaire planaire et jusqu'à 200 MBq pour la scintigraphie de perfusion pulmonaire tomoscintigraphique (TEMP).

Chez l'adulte, le nombre moyen de particules à injecter doit être compris entre **100 000 et 300 000**, sans jamais dépasser 700 000. Afin d'obtenir des images de qualité optimale, le nombre minimal de particules à administrer par examen ne doit pas être inférieur à 100 000.

Pour le calcul de la quantité de particules à administrer, voir rubrique 12.

Chez l'adulte et le patient âgé atteint d'une maladie cardiovasculaire sévère, d'une hypertension pulmonaire avec insuffisance respiratoire, d'un shunt droite-gauche ou ayant subi une transplantation monopulmonaire, le nombre de particules à administrer doit être diminué et compris entre **100 000 et 200 000.**

Insuffisance rénale/insuffisance hépatique.

L'activité à administrer doit être déterminée avec précaution car une exposition accrue aux radiations est possible chez les patients dont la fonction rénale/hépatique est altérée.

Population pédiatrique
L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent doit être envisagée avec prudence, sur la base des besoins cliniques et après une évaluation du rapport bénéfice risque dans ce groupe de patients.

L'activité à administrer aux enfants et adolescents peut être calculée conformément aux recommandations du groupe de travail en pédiatrie (Paediatric Task Group) de l'European Association of Nuclear Medicine (EANM 2016), en multipliant une activité de référence par un facteur de correction qui dépend de la masse corporelle du jeune patient (Tableau 1).

A[MBq]administrée = activité de référence X facteur de correction

L'activité de référence est de 5,6 MBq.

Chez le très jeune enfant (moins de 1 an), une activité minimale de 10 MBq est nécessaire pour obtenir des images de qualité suffisante.

Tableau 1 : Facteurs de correction masse corporelle-dépendant dans la population pédiatrique, selon la carte posologique de l'EANM-2016 :

Masse corporelle [kg]	**Facteur de correction**	Masse corporelle [kg]	**Facteur de correction**	Masse corporelle [kg]	**Facteur de correction**
3	**1**	22	**5,29**	42	**9,14**
4	**1,14**	24	**5,71**	44	**9,57**
6	**1,71**	26	**6,14**	46	**10,00**
8	**2,14**	28	**6,43**	48	**10,29**
10	**2,71**	30	**6,86**	50	**10,71**
12	**3,14**	32	**7,29**	52-54	**11,29**
14	**3,57**	34	**7,72**	56-58	**12,00**
16	**4,00**	36	**8,00**	60-62	**12,71**
18	**4,43**	38	**8,43**	64-66	**13,43**
20	**4,86**	40	**8,86**	68	**14,00**

Le nombre de particules doit être maintenu le plus bas possible de façon à emboliser moins de 0,1 % de la totalité des capillaires pulmonaires. Il est recommandé de calculer le nombre de particules à administrer à l'enfant ou l'adolescent conformément aux recommandations de l'EANM pour la scintigraphie pulmonaire chez l'enfant (2007) :

Masse corporelle [kg]	**Nombre maximal de particules à administrer**
<10 kg	10 000-50 000
10-20 kg	50 000-150 000
20-35 kg	150 000-300 000
35-50 kg	300 000-500 000

En cas de réduction sévère avérée ou suspectée du lit vasculaire pulmonaire (de plus de 50 %), le nombre de particules à administrer doit être réduit de façon proportionnelle.

Pour l'évaluation des shunts droite-gauche, le nombre de particules à administrer doit être diminué et compris entre 10 000 et 20 000.

Mode d'administration
Pour utilisation multidose.

Ce médicament doit être reconstitué avant administration au patient.

Pour les instructions concernant la préparation extemporanée du médicament avant administration, voir la rubrique 12.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament
Avant l'injection, la seringue doit être agitée doucement, afin d'en homogénéiser le contenu et d'éviter la formation d'agrégats de plus grande taille. Le cas échéant, ces complexes d'agrégats peuvent être dissipés au moyen d'une fine canule.

Pour la même raison, il ne faut pas aspirer de sang dans la seringue, car cela entraînerait la formation de petits caillots responsables de l'obstruction d'artérioles de plus gros calibre qui se traduit par des images de lacunes sur la scintigraphie (faux positifs).

Si possible, le produit ne doit pas être administré via un dispositif d'accès veineux implantable, car cela peut entraîner une mauvaise homogénéisation de la radioactivité dans l'artère pulmonaire.

Après que le patient a toussé et pris plusieurs inspirations profondes, le médicament est injecté lentement par voie intraveineuse sur une durée de 3 à 5 cycles respiratoires ou pendant au moins 30 secondes.

Il faut particulièrement veiller à ce que le produit radioactif ne soit pas injecté dans les tissus environnants et à l'absence d'aspiration de sang dans la seringue pour éviter la formation de complexes d'agrégats de plus grande dimension.

Pendant l'injection, le patient doit être en décubitus dorsal, ou, en cas d'orthopnée, dans une position aussi allongée que possible.

Pour une scintigraphie de ventilation/perfusion, il est conseillé de pratiquer l'injection dans la même position que celle dans laquelle l'inhalation du gaz ou aérosols radioactifs a été réalisée, c'est-à-dire de préférence en position assise, position prise au moins 5 minutes avant l'injection. La ventilation pulmonaire étant meilleure en position assise, on évite ainsi le risque d'obtenir un faux positif lors de l'interprétation conjointe des scintigraphies de ventilation et de perfusion.

Pour la préparation du patient, voir rubrique 4.4.

Acquisition des images
La scintigraphie pulmonaire peut commencer immédiatement après l'injection.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à l'un des composants du radiopharmaceutique marqué.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques

La possibilité d'hypersensibilité, incluant des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves, mettant en jeu le pronostic vital ou mortelles, doit toujours être envisagée. En cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique, l'administration du produit doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être débuté si nécessaire.

Afin de permettre une prise en charge rapide, il convient d'avoir à disposition immédiate les médicaments et le matériel nécessaires, notamment une sonde d'intubation trachéale et du matériel de ventilation.

Justification du bénéfice/risque individuel

Chez chaque patient, l'exposition aux radiations ionisantes doit se justifier sur la base du bénéfice attendu. L'activité administrée doit, dans tous les cas, être déterminée en limitant autant que possible la dose de radiation résultante tout en permettant d'obtenir l'information diagnostique requise.

Il faut être particulièrement prudent lorsqu'on administre des macroagrégats d'albumine humaine marqués au technétium (^{99m}Tc) à des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, d'insuffisance respiratoire, de shunt cardiaque droite-gauche suspecté ou avéré ou ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire. Dans ces cas, le technétium (^{99m}Tc) macrosalb ne doit être administré qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque.

Afin de réduire le risque de microembolie cérébrale ou rénale, le technétium (^{99m}Tc) macrosalb doit être administré par injection intraveineuse lente. Le nombre de particules doit rester aussi faible que possible. Chez l'adulte, le nombre de particules peut être réduit entre 100 000 et 200 000 particules sans altérer la qualité des images et compromettre la détection des anomalies de perfusion. Il peut y avoir une répartition hétérogène de la radioactivité lorsque le nombre de particules est inférieur à 100 000.

Insuffisance rénale/insuffisance hépatique

Chez les patients dont la fonction rénale ou hépatique est altérée, le rapport bénéfice/risque doit être déterminé avec soin car une exposition accrue aux radiations est possible (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Pour des informations sur l'utilisation dans la population pédiatrique, voir rubrique 4.2. L'indication doit être considérée avec prudence, car la dose efficace par MBq est plus élevée que chez l'adulte (voir rubrique 11).

Préparation du patient

Le patient doit être bien hydraté avant le début de l'examen et uriner aussi souvent que possible au cours des premières heures suivant l'examen, afin de réduire l'exposition aux rayonnements ionisants.

Un blocage thyroïdien avant l'administration de la suspension de technétium (^{99m}Tc) macrosalb, peut aider à réduire l'exposition de la thyroïde aux radiations, en diminuant l'absorption par la thyroïde du pertechnétate de technétium (^{99m}Tc) formé en quantités moindres par le métabolisme.

Après la procédure

Tout contact étroit avec des nourrissons et des femmes enceintes doit être limité pendant les 12 heures qui suivent l'injection.

Mises en garde spécifiques

Pulmocis contient de l'albumine humaine.

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale dans le procédé de fabrication.

Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmettre des agents infectieux ne peut être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Aucun cas de contamination virale par l'albumine fabriquée conformément aux spécifications de la Pharmacopée Européenne et selon des procédés établis n'a été rapporté.

Traçabilité
Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est pratiquement « sans sodium ».

Pour les précautions liées au risque environnemental, voir rubrique 6.6.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

De nombreux médicaments sont susceptibles d'affecter la biodistribution du technétium (^{99m}Tc) macrosalb :

- Interactions pharmacologiques avec les médicaments de chimiothérapie, l'héparine et les bronchodilatateurs,
- Interactions toxicologiques avec l'héroïne, la nitrofurantoïne, le busulfan, le cyclophosphamide, la bléomycine, le méthotrexate, et le méthysergide,
- Interactions pharmaceutiques avec le sulfate de magnésium. De très volumineux complexes d'agrégats peuvent se former après traitement par macroagrégats d'albumine marqués au technetium-99m chez un patient recevant un traitement par voie intraveineuse de sulfate de magnésium ; ceux-ci peuvent passer dans la circulation pulmonaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femme en âge d'avoir des enfants
Quand l'administration d'un radiopharmaceutique est prévue chez une femme en âge d'avoir des enfants, il est important de déterminer si elle est ou non enceinte. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. En cas de doute quant à une éventuelle grossesse (en cas d'aménorrhée, de cycles très irréguliers, etc.), d'autres techniques n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes (si elles existent) doivent être proposées à la patiente.

Grossesse
L'administration d'un radionucléide à une femme enceinte implique également une irradiation du fœtus. Un examen de ce type ne doit être réalisé chez une femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue, si le bénéfice probable excède largement le risque encouru par la mère et le fœtus.

Allaitement
Avant l'administration de radiopharmaceutiques à une mère qui allaite, il est nécessaire d'envisager la possibilité de retarder l'examen après la fin de l'allaitement ou de se demander si le radiopharmaceutique choisi est le plus approprié en termes de passage de radioactivité dans le lait maternel. Si l'administration est considérée comme nécessaire, l'allaitement doit être interrompu pendant 12 heures après administration et le lait tiré doit être éliminé.

Fertilité
Aucune étude de fertilité n'a été réalisée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Pulmocis n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Concernant les informations sur la sécurité relatives aux agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

L'exposition aux rayonnements ionisants peut potentiellement entraîner le développement de cancers ou d'anomalies héréditaires. La dose efficace étant de 2,2 mSv quand la radioactivité maximale recommandée est de 200 MBq, la probabilité de survenue de ces effets indésirables est considérée comme faible.

Les fréquences des effets indésirables sont définies de la manière suivante :

Très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥1/10 000, 1/1 000), très rare (<1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité telles qu'urticaire, frissons, fièvre, nausées, érythème facial et hyperhidrose ainsi que des insuffisances cardiaques et circulatoires se traduisant par des modifications de la respiration, du pouls, de la pression artérielle et des douleurs thoraciques voire un collapsus, possiblement lié à une occlusion vasculaire.

Très rare : Des réactions anaphylactoïdes graves, dont des cas de choc possiblement mortels, ont été signalées. L'apparition de ces réactions peut ne pas être immédiate.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence indéterminée : des réactions allergiques locales au point d'injection ont été observées.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

Pays-Bas
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website : www.lareb.nl

4.9 Surdosage

Le nombre de particules injectées ne doit pas dépasser 1,5 x 10^6 chez un patient adulte.

L'administration d'un très grand nombre de particules peut entraîner une occlusion vasculaire, hémodynamiquement significative. En cas de modifications notables de la respiration, du pouls et de la pression artérielle, une prise en charge respiratoire et circulatoire doit être réalisée.

En cas d'administration d'une activité excessive, la dose de radiation de technétium (^{99m}Tc) macrosalb délivrée au patient doit être réduite en augmentant autant que possible l'élimination du radionucléide de l'organisme par une diurèse forcée et des mictions fréquentes. Il peut être utile d'estimer la dose efficace administrée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit radiopharmaceutique à usage diagnostique, technétium (^{99m}Tc), particules injectables, code ATC : V09EB01

Aux concentrations chimiques utilisées pour les examens de diagnostic, le technétium (^{99m}Tc) macrosalb ne semble pas avoir d'activité pharmacodynamique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution
Après l'injection intraveineuse de technétium (^{99m}Tc) macrosalb, il se produit une occlusion temporaire des capillaires pulmonaires et des artérioles, proportionnelle au débit sanguin pulmonaire régional instantané.

Fixation aux organes
La scintigraphie de perfusion repose sur l'occlusion mécanique des petits vaisseaux. Les particules de macroagrégats d'albumine ne pénètrent pas dans le parenchyme pulmonaire (interstitiel ou alvéolaire) mais restent temporairement en position occlusive dans la lumière du capillaire. Après injection intraveineuse, la plupart des macroagrégats sont retenus dans les artérioles et les capillaires pulmonaires lors de leur premier passage dans les poumons. Le diamètre de la plupart des macroagrégats est compris entre 10 et 100 micromètres. L'occlusion temporaire des vaisseaux touche environ 1 capillaire sur 1 000 000 (diamètre < 20 µm) et 1 artériole sur 1 000 (diamètre > 20 µm), selon la distribution de la taille des particules. L'ampleur de l'occlusion régionale par microemboles est donc directement proportionnelle à la perfusion pulmonaire régionale au moment de l'examen. Les particules de taille plus importante peuvent entraîner l'occlusion de vaisseaux plus gros et ainsi causer des anomalies de la perfusion artificielles. Les modifications hémodynamiques sont directement liées à la taille des agrégats d'albumine humaine.

Elimination

Les macroagrégats sont éliminés des poumons par fragmentation mécanique, qui résulte des variations de pression systolique et diastolique à l'intérieur des petits vaisseaux, et par dégradation enzymatique suivie de la phagocytose par les macrophages du système réticulo-endothélial. Du fait de cette élimination, l'activité s'accumule dans le foie et les reins. L'accumulation hépatique est extrêmement variable ; elle augmente avec le temps et peut atteindre environ 25 %.
Au niveau pulmonaire, la demi-vie d'élimination des agrégats est d'environ 7 à 20 heures, et est très variable d'un sujet à l'autre. Enfin, 30 % à 45 % de la radioactivité administrée est excrétée dans les urines dans les 24 heures.
Chez les sujets qui présentent un shunt droite-gauche, une partie des macroagrégats passe dans la circulation générale et reste bloquée dans le lit capillaire, ce qui peut donner lieu, à une microembolie, cérébrale ou rénale par exemple.

Demi vie
La demi-vie biologique varie entre 2 et 8 heures, selon la taille des particules. La période est de 6,02 heures.

Insuffisance rénale/hépatique
La pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été décrite.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il existe une corrélation entre la taille des particules et leurs effets toxiques.
Le mécanisme physiopathologique responsable de la toxicité est lié à l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire. Chez le chien, pour des macroagrégats dont le diamètre se situe entre 10 et 50 micromètres, les premiers signes pulmonaires de toxicité (par exemple la tachypnée) apparaissent à la dose de 20 à 25 mg/kg.

Une forte augmentation de la pression artérielle pulmonaire est constatée après injection de 20 mg de macroagrégats de diamètre inférieur à 80 micromètres, alors qu'aucune modification significative de la pression artérielle pulmonaire n'a été observée après injection de 40 mg de macroagrégats de moins de 35 micromètres de diamètre.
Pour des particules dont le diamètre atteint 150 micromètres, aucune modification de la pression artérielle pulmonaire n'est observée à des doses inférieures à 10 mg/kg, alors qu'en cas des macroagrégats plus gros (jusqu'à 300 micromètres), des modifications de la pression artérielle pulmonaire apparaissent pour des doses supérieures à 5 mg/kg.

Des doses de 20 à 50 mg/kg entraînent une mort subite par défaillance respiratoire. Un facteur de sécurité de 100 est obtenu après l'injection, chez le chien, de 14 000 particules de technétium (^{99m}Tc) macrosalb (taille comprise entre 30 et 50 micromètres).
Des études de toxicité chronique chez le chien n'ont montré ni modification détectable dans le comportement général des animaux, ni changement pathologique important concernant les principaux organes.

La littérature ne rapporte aucun effet tératogène, mutagène ou carcinogène du produit non radiomarqué.

Ce produit n'est pas destiné à être administré de façon régulière ou continue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sérumalbumine humaine
Chlorure stanneux dihydraté (E 512)
Chlorure de sodium
Sous atmosphère d'azote (E 941)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 12.
Ce médicament ne doit pas entrer en contact avec l'air.

6.3 Durée de conservation

1 an.
La date de péremption est indiquée sur le conditionnement extérieur ainsi que sur chaque flacon.

Après radiomarquage : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C et à utiliser dans les 8 heures.

La stabilité physicochimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 8 heures à 25°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, à moins que la méthode de radiomarquage/dilution permette d'exclure le risque de contamination microbienne.
Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Pour les conditions de conservation du médicament après radiomarquage, voir la rubrique 6.3.

Le stockage doit être effectué conformément aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 15 mL (verre étiré incolore, type I) fermé par un bouchon (caoutchouc) et scellé par une capsule (aluminium).

Présentation: boîte de 5 flacons multidoses.

6.6 Précautions particulières d'élimination <et manipulation>

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans un service agréé. Leur réception, conservation, utilisation, transfert et élimination sont soumis aux réglementations et autorisations appropriées des autorités compétentes.
Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises.

Le contenu du flacon est destiné à être utilisé uniquement pour la préparation de la suspension de technétium (^{99m}Tc) macrosalb. Il ne doit pas être administré directement au patient sans avoir été d'abord soumis à la procédure de radiomarquage.

Pour les instructions sur la reconstitution et le radiomarquage du médicament avant l'administration, voir rubrique 12.

Si l'intégrité du flacon est compromise lors de la préparation du produit, celui-ci ne doit pas être utilisé.
Lors de l'administration il convient de minimiser le risque de contamination du médicament et d'irradiation de l'opérateur. L'utilisation d'une protection blindée est obligatoire.
Le contenu de la trousse avant marquage n'est pas radioactif. Cependant, après ajout de la solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, la préparation finale doit être maintenue dans une protection blindée appropriée.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissures, etc.… Par conséquent, il faut prendre les mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CIS BIO INTERNATIONAL
RN 306 - Saclay
B.P. 32
91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX
France

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique: BE564844
Luxembourg: 2020070182
Pays-Bas: RVG 57726

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :
Belgique : 23 juin 2020
Luxembourg : 01 juillet 2020
Pays-Bas : 19 novembre 1996

Date de dernier renouvellement : 06 avril 2025

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Belgique : 06 novembre 2024
Luxembourg : 06 novembre 2024
Pays-Bas : 06 novembre 2024

11. DOSIMETRIE

Le technétium (^{99m}Tc) est produit au moyen d'un générateur (^{99}Mo/^{99m}Tc) et décroît avec l'émission de rayonnement gamma d'une énergie moyenne de 140 keV et une demi-vie de 6,02 heures au technétium (^{99}Tc) qui, en raison de sa longue demi-vie de 2,13 x 10^5 ans peut être considéré comme quasi-stable. Les données du tableau 2 sont issues de la publication 128 de la Commission Internationale pour la Protection Radiologique (CIPR) :

Organe	**Dose absorbée par activité injectée (mGy/MBq)**				
	Adulte	**15 ans**	**10 ans**	**5 ans**	**1 an**
Surrénales	0,0068	0,0088	0,013	0,019	0,031
Surfaces osseuses	0,0051	0,0064	0,0091	0,014	0,026
Cerveau	0,00092	0,0012	0,0020	0,0032	0,0055
Seins	0,0050	0,0056	0,0099	0,014	0,021
Paroi de la vésicule biliaire	0,0056	0,0070	0,010	0,016	0,024
Tractus gastro-intestinal					
Paroi de l'estomac	0,0037	0,0052	0,0080	0,012	0,020
Paroi de l'intestin grêle	0,0020	0,0026	0,0043	0,0068	0,012
Paroi du côlon	0,0019	0,0026	0,0043	0,0069	0,012
Paroi du côlon supérieur	0,0022	0,0029	0,0050	0,0083	0,014
Paroi du côlon inférieur	0,0016	0,0021	0,0033	0,0050	0,0095
Paroi cardiaque	0,0096	0,013	0,018	0,025	0,038
Reins	0,0037	0,0048	0,0072	0,011	0,018
Foie	0,016	0,021	0,030	0,042	0,074
Poumons	0,066	0,097	0,13	0,20	0,39
Muscles	0,0028	0,0037	0,0052	0,0077	0,014
Œsophage	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Ovaires	0,0018	0,0023	0,0035	0,0054	0,010
Pancréas	0,0056	0,0075	0,011	0,017	0,029
Moelle osseuse	0,0032	0,0038	0,0053	0,0072	0,012
Peau	0,0015	0,0017	0,0027	0,0043	0,0078
Rate	0,0041	0,0055	0,0083	0,013	0,022
Testicules	0,0011	0,0014	0,0022	0,0033	0,0062
Thymus	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Thyroïde	0,0025	0,0033	0,0057	0,0090	0,016
Paroi vésicale	0,0087	0,011	0,014	0,016	0,030
Utérus	0,0022	0,0028	0,0042	0,0060	0,011
Autres organes	0,0028	0,0036	0,0050	0,0074	0,013
Dose efficace (mSv/MBq)	**0,011**	**0,016**	**0,023**	**0,034**	**0,063**

Pour un adulte de 70 kg, la dose efficace correspondant à l'administration d'une activité de 150 MBq (activité maximale recommandée pour la scintigraphie de perfusion planaire) est d'environ 1,7 mSv, et de 2,2 mSv pour 200 MBq (activité maximale recommandée pour la tomoscintigraphie).

Pour une activité administrée de 150 MBq, la dose absorbée au niveau de l'organe cible (poumons) est de 10 mGy, et celles absorbées par les organes critiques (surrénales, paroi vésicale, foie, pancréas et rate) sont de 1,0 -1,3 - 2,4 - 0,8 et 0,6 mGy respectivement.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Estimation du volume et de l'activité du pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium en fonction du nombre de particules de macrosalb et de l'activité par dose
Conformément à la rubrique 4.2, « Posologie et mode d'administration », il est nécessaire de déterminer le volume et la radioactivité de la solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium à ajouter à la trousse en fonction de l'activité et du nombre de particules de macroagrégats à administrer aux patients adultes ou aux enfants.

Le nombre de particules et le volume à administrer peuvent être calculés comme suit :

$$V_\alpha = D \times \frac{V_T}{A \times F_r} \quad \text{et} \quad P = \frac{V_\alpha}{V_T} \times N$$

Avec :
V_α = volume à administrer (mL)
D = activité à administrer souhaitée (MBq)
A = activité totale dans le flacon de radiomarquage (MBq)
F_r = fraction de technétium (^{99m}Tc) restante basée sur la décroissance (voir tableau 5)
P = nombre de particules à administrer
V_T = volume total ajouté dans le flacon de radiomarquage (mL)
N = nombre de particules par flacon (multiplié par le facteur de dilution en cas de dilution)

Le nombre de macroagrégats d'albumine (MAA) par flacon de PULMOCIS, exprimé en millions de MAA, est indiqué sur l'étiquette du flacon après "**MAA/vial**".

Des exemples d'activité, de volume et de nombre de macroagrégats à administrer sont présentés dans les tableaux suivants en fonction du volume total par flacon et de l'activité de la solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium à utiliser pour le radiomarquage.
Le tableau 3 présente des exemples avec une dilution au 1/5ème et le tableau 4 des exemples sans dilution.

Tableau 3 – dilution au 1/5ème

Activité totale dans le flacon / Volume total dans le flacon	400 MBq	500 MBq	800 MBq	1 200 MBq	1 600 MBq	2 000 MBq	2 400 MBq	2 800 MBq	3 200 MBq	3 700 MBq
5 mL	20 MBq/ 0,25 mL [20 000-40 000]	20 MBq/ 0,20 mL [16 000-32 000]								
			40 MBq/ 0,25 mL [20 000-40 000]							
				60 MBq/ 0,25 mL [20 000-40 000]						
					80 MBq/ 0,25 mL [20 000-40 000]	80 MBq/ 0,2 mL [16 000-32 000]				
7 mL	20 MBq/ 0,35 mL [20 000-40 000]	20 MBq/ 0,28 mL [16 000-32 000]								
			40 MBq/ 0,35 mL [20 000-40 000]	40 MBq/ 0,23 mL [13 143-26 286]						
				60 MBq/ 0,35 mL [20 000-40 000]	60 MBq/ 0,26 mL [14 857-29 714]	60 MBq/ 0,21 mL [12 000-24 000]				
					80 MBq/ 0,35 mL [20 000-40 000]	80 MBq/ 0,28 mL [16 000-32 000]	80 MBq/ 0,23 mL [13 143-26 286]			

Tableau 3 (suite) – dilution au 1/5ème

Activité totale dans le flacon / Volume total dans le flacon	400 MBq	500 MBq	800 MBq	1 200 MBq	1 600 MBq	2 000 MBq	2 400 MBq	2 800 MBq	3 200 MBq	3 700 MBq
10 mL	10 MBq/ 0,25 mL [10 000-20 000]	10 MBq/ 0,2 mL [8 000-16 000]								
	20 MBq/ 0,5 mL [20 000-40 000]	20 MBq/ 0,4 mL [16 000-32 000]	20 MBq/ 0,25 mL [10 000-20 000]							
			40 MBq/ 0,5 mL [20 000-40 000]	40 MBq/ 0,33 mL [13 200-26 400]	40 MBq/ 0,25 mL [10 000-20 000]	40 MBq/ 0,2 mL [8 000-16 000]				
				60 MBq/ 0,5 mL [20 000-40 000]	60 MBq/ 0,375 mL [15 000-30 000]	60 MBq/ 0,3 mL [12 000-24 000]	60 MBq/ 0,25 mL [10 000-20 000]	60 MBq/ 0,214 mL [8 560-17 120]		
					80 MBq/ 0,5 mL [20 000-40 000]	80 MBq/ 0,4 mL [16 000-32 000]	80 MBq/ 0,33 mL [13 200-26 400]	80 MBq/ 0,29 mL [11 600-23 200]	80 MBq/ 0,25 mL [10 000-20 000]	80 MBq/ 0,22 mL [8 800-17 600]

Tableau 4 – sans dilution

Activité totale / Volume total	400 MBq	800 MBq	1 200 MBq	1 600 MBq	2 000 MBq	2 400 MBq	2 800 MBq	3 200 MBq	3 700 MBq
3 mL	40 MBq/ 0,3 mL [200 000-400 000]								
		80 MBq/ 0,3 mL [200 000-400 000]	80 MBq/ 0,2 mL [133 330-266 670]						
		110 MBq/ 0,45 mL [275 000-550 000]	110 MBq/ 0,286 mL [183 330-366 670]	110 MBq/ 0,22 mL [137 500-275 000]					
			150 MBq/ 0,39 mL [250 000-500 000]	150 MBq/ 0,3 mL [187 500-375 000]	150 MBq/ 0,24 mL [150 000-300 000]	150 MBq/ 0,225 mL [125 000-250 000]			
			185 MBq/ 0,48 mL [308 330-616 670]	185 MBq/ 0,37 mL [231 250-462 500]	185 MBq/ 0,3 mL [185 000-370 000]	185 MBq/ 0,27 mL [154 170-308 330]			
			200 MBq/ 0,5 mL [333 330-666 670]	200 MBq/ 0,38 mL [250 000-500 000]	200 MBq/ 0,3 mL [200 000-400 000]	200 MBq/ 0,25 mL [166 670-333 330]	200 MBq/ 0,21 mL [142 860-285 710]		
5 mL	40 MBq/ 0,5 mL [200 000-400 000]	40 MBq/ 0,25 mL [100 000-200 000]							
		80 MBq/ 0,5 mL [200 000-400 000]	80 MBq/ 0,33 mL [133 330-266 670]	80 MBq/ 0,25 mL [100 000-200 000]	80 MBq/ 0,2 mL [80 000-160 000]				
		110 MBq/ 0,68 mL [275 000-550 000]	110 MBq/ 0,45 mL [183 330-366 670]	110 MBq/ 0,34 mL [137 500-275 000]	110 MBq/ 0,275 mL [110 000-220 000]	110 MBq/ 0,23 mL [91 670-183 330]			
			150 MBq/ 0,62 mL [250 000-500 000]	150 MBq/ 0,47 mL [187 500-375 000]	150 MBq/ 0,375 mL [150 000-300 000]	150 MBq/ 0,31 mL [125 000-250 000]	150 MBq/ 0,26 mL [107 140-214 290]	150 MBq/ 0,23 mL [93 750-187 500]	150 MBq/ 0,2 mL [81 080-162 160]
			185 MBq/ 0,77 mL [308 330-616 670]	185 MBq/ 0,57 mL [231 250-462 500]	185 MBq/ 0,46 mL [185 000-370 000]	185 MBq/ 0,38 mL [154 170-308 330]	185 MBq/ 0,33 mL [132 140-264 290]	185 MBq/ 0,29 mL [115 630-231 250]	185 MBq/ 0,25 mL [100 000-200 000]
			200 MBq/ 0,83 mL [333 330-666 670]	200 MBq/ 0,62 mL [250 000-500 000]	200 MBq/ 0,5 mL [200 000-400 000]	200 MBq/ 0,42 mL [166 670-333 330]	200 MBq/ 0,36 mL [142 860-285 710]	200 MBq/ 0,31 mL [125 000-250 000]	200 MBq/ 0,27 mL [108 110-216 220]

Tableau 4 (suite) – sans dilution

Activité totale / Volume total	400 MBq	800 MBq	1 200 MBq	1 600 MBq	2 000 MBq	2 400 MBq	2 800 MBq	3 200 MBq	3 700 MBq
7 mL	40 MBq/ 0,7 mL [200 000-400 000]	40 MBq/ 0,35 mL [100 000-200 000]	40 MBq/ 0,23 mL [66 670-133 330]						
		80 MBq/ 0,7 mL [200 000-400 000]	80 MBq/ 0,47 mL [133 330-266 670]	80 MBq/ 0,35 mL [100 000-200 000]	80 MBq/ 0,28 mL [80 000-160 000]				
		110 MBq/ 0,96 mL [275 000-550 000]	110 MBq/ 0,64 mL [183 330-366 670]	110 MBq/ 0,48 mL [137 500-275 000]	110 MBq/ 0,385 mL [110,000-220,000]	110 MBq/ 0,32 mL [91 670-183 330]	110 MBq/ 0,275mL [78 570-157 140]	110 MBq/ 0,24 mL [68 750-137 500]	
			150 MBq/ 0,87 mL [250 000-500 000]	150 MBq/ 0,65 mL [187 500-375 000]	150 MBq/ 0,525 mL [150 000-300 000]	150 MBq/ 0,44 mL [125 000-250 000]	150 MBq/ 0,375 mL [107 140-214 290]	150 MBq/ 0,33 mL [93 750-187 500]	150 MBq/ 0,28 mL [81 080-162 160]
			185 MBq/ 1,08 mL [308 330-616 670]	185 MBq/ 0,81 mL [231 250-462 500]	185 MBq/ 0,65 mL [185 000-370 000]	185 MBq/ 0,54 mL [154 170-308 330]	185 MBq/ 0,46 mL [132 140-264,290]	185 MBq/ 0,40 mL [115 630-231 250]	185 MBq/ 0,35 mL [100 000-200 000]
			200 MBq/ 1,16 mL [333 330-666,670]	200 MBq/ 0,87 mL [250 000-500 000]	200MBq/ 0,7 mL [200 000-400 000]	200 MBq/ 0,58 mL [166 670-333 330]	200 MBq/ 0,5 mL [142 860-285 710]	200 MBq/ 0,43 mL [125 000-250 000]	200 MBq/ 0,38 mL [108 110-216 220]
10 mL	10 MBq/ 0,25 mL [50 000-100 000]								
	40 MBq/ 1 mL [200 000-400 000]	40 MBq/ 0,5 mL [100 000-200 000]	40 MBq/ 0,33 mL [66 670-133 330]						
		80 MBq/ 1 mL [200 000-400 000]	80 MBq/ 0,66 mL [133 330-266 670]	80 MBq/ 0,5 mL [100 000-200 000]	80 MBq/ 0,4 mL [80 000-160 000]	80 MBq/ 0,33 mL 66 670-133 330]			
		110 MBq/ 1,37 mL [275 000-550 000]	110 MBq/ 0,92 mL [183 330-366,670]	110 MBq/ 0,68 mL [137 500-275 000]	110 MBq/ 0,55 mL [110 000-220 000]	110 MBq/ 0,46 mL [91 670-183 330]	110 MBq/ 0,39 mL [78 570-157 140]	110 MBq/ 0,34 mL [68 750-137 500]	
			150 MBq/ 1,25 mL [250 000-500 000]	150 MBq/ 0,93 mL [187 500-375 000]	150 MBq/ 0,75 mL [150 000-300 000]	150 MBq/ 0,62 mL [125 000-250 000]	150 MBq/ 0,53 mL [107 140-214 290]	150 MBq/ 0,46 mL [93 750-187 500]	150 MBq/ 0,4 mL [81 080-162 160]
			185 MBq/ 1,54 mL [308 330-616 670]	185 MBq/ 1,15 mL [231 250-462 500]	185 MBq/ 0,93 mL [185 000-370 000]	185 MBq/ 0,77 mL [154 170-308 330]	185 MBq/ 0,66 mL [132 140-264 290]	185 MBq/ 0,58 mL [115 630-231 250]	185 MBq/ 0,5 mL [100 000-200 000]
			200 MBq/ 1,66 mL [333 330-666 670]	200 MBq/ 1,25 mL [250 000-500 000]	200 MBq/ 1 mL [200 000-400 000]	200 MBq/ 0,83 mL [166 670-333 330]	200MBq/ 0,71 mL [142 860-285 710]	200 MBq/ 0,62 mL [125 000-250 000]	200 MBq/ 0,54 mL [108 110-216 220]

L'activité doit être calculée en tenant compte de la décroissance du technétium (^{99m}Tc) entre le moment du marquage et le moment de l'injection. La décroissance du technétium (^{99m}Tc) est présentée dans le tableau 5.

Tableau 5– Tableau de décroissance du ^{99m}Tc (demi-vie : 6,02 heures)

H Min	F_r*	H Min	F_r*	H Min	F_r*	H Min	F_r*
0 05	**0,9905**	2 05	**0,7867**	4 05	**0,6249**	6 05	**0,4964**
0 10	**0,9810**	2 10	**0,7792**	4 10	**0,6189**	6 10	**0,4916**
0 15	**0,9716**	2 15	**0,7718**	4 15	**0,6130**	6 15	**0,4869**
0 20	**0,9623**	2 20	**0,7644**	4 20	**0,6072**	6 20	**0,4823**
0 25	**0,9532**	2 25	**0,7571**	4 25	**0,6014**	6 25	**0,4777**
0 30	**0,9441**	2 30	**0,7499**	4 30	**0,5956**	6 30	**0,4731**
0 35	**0,9350**	2 35	**0,7427**	4 35	**0,5899**	6 35	**0,4686**
0 40	**0,9261**	2 40	**0,7356**	4 40	**0,5843**	6 40	**0,4641**
0 45	**0,9173**	2 45	**0,7286**	4 45	**0,5787**	6 45	**0,4597**
0 50	**0,9085**	2 50	**0,7216**	4 50	**0,5732**	6 50	**0,4553**
0 55	**0,8998**	2 55	**0,7147**	4 55	**0,5677**	6 55	**0,4510**
1 00	**0,8912**	3 00	**0,7079**	5 00	**0,5623**	7 00	**0,4466**
1 05	**0,8827**	3 05	**0,7012**	5 05	**0,5569**	7 05	**0,4424**
1 10	**0,8743**	3 10	**0,6945**	5 10	**0,5516**	7 10	**0,4382**
1 15	**0,8660**	3 15	**0,6878**	5 15	**0,5464**	7 15	**0,4340**
1 20	**0,8577**	3 20	**0,6813**	5 20	**0,5411**	7 20	**0,4298**
1 25	**0,8495**	3 25	**0,6748**	5 25	**0,5360**	7 25	**0,4257**
1 30	**0,8414**	3 30	**0,6683**	5 30	**0,5309**	7 30	**0,4217**
1 35	**0,8333**	3 35	**0,6619**	5 35	**0,5258**	7 35	**0,4176**
1 40	**0,8254**	3 40	**0,6556**	5 40	**0,5208**	7 40	**0,4136**
1 45	**0,8175**	3 45	**0,6494**	5 45	**0,5158**	7 45	**0,4097**
1 50	**0,8097**	3 50	**0,6432**	5 50	**0,5109**	7 50	**0,4058**
1 55	**0,8020**	3 55	**0,6370**	5 55	**0,5060**	7 55	**0,4019**
2 00	**0,7943**	4 00	**0,6309**	6 00	**0,5012**	8 00	**0,3981**

***F_r = Fraction de technétium (^{99m}Tc) restante**

Méthode de préparation

Les prélèvements doivent être effectués dans des conditions aseptiques. Les flacons ne doivent jamais être ouverts. Après désinfection du bouchon, la solution doit être prélevée à travers celui-ci, à l'aide d'une aiguille et d'une seringue stériles à usage unique avec protection blindée appropriée ou en utilisant un système automatisé agréé.

Ne pas utiliser le produit si l'intégrité de ce flacon est compromise.

Les précautions appropriées d'asepsie et de radioprotection doivent être respectées.

1. Sortez un flacon de la trousse et placez-le dans un blindage en plomb approprié.

   A l'aide d'une seringue hypodermique, introduire, à travers le bouchon, 3 à 10 mL de solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, l'activité utilisée variant en fonction du volume utilisé de 400 MBq à 3 700 MBq au maximum.

2. La solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium doit être conforme aux spécifications de la Pharmacopée Européenne.**Ne pas utiliser d'aiguille de mise à l'air, le mélange lyophilisé étant sous atmosphère d'azote**. Après introduction du volume requis de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, prélever, sans enlever l'aiguille du bouchon, un volume équivalent d'azote afin de supprimer la surpression dans le flacon.

Agiter doucement le flacon par retournement, en évitant la formation de mousse, pendant environ 2 minutes, puis laisser reposer 15 minutes avant utilisation.

Une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % peut être utilisée comme diluant au cours de la procédure de radiomarquage pour obtenir le nombre de particules et l'activité souhaités.

Après radiomarquage, la solution de technétium (^{99m}Tc) macrosalb obtenue est une suspension homogène blanchâtre, qui peut se séparer en position verticale, de pH compris entre 5,0 et 7,0.

Le flacon doit être agité par retournement avant chaque prélèvement afin d'homogénéiser la suspension.
Pour éviter tout dépôt, le produit ne doit pas être conservé dans la seringue mais injecté immédiatement après prélèvement dans le flacon, la seringue doit être agitée par retournement juste avant l'injection afin d'en homogénéiser le contenu.

L'homogénéité, le pH, l'activité et le spectre gamma de la suspension obtenue doivent être vérifiés avant utilisation.

Contrôle qualité

La qualité du marquage (pureté radiochimique) peut être contrôlée selon la méthode suivante :

Méthode

Mesure de la radioactivité non filtrable.

Matériel

- Filtre membrane en polycarbonate, diamètre 13 à 25 mm, épaisseur 10 µm et pores circulaires de 3 µm de diamètre.
- Solution de chlorure de sodium à 0,9%.
- Divers : Seringues, aiguilles, flacons en verre de 15 mL, appareil de comptage approprié.

Protocole

1. Ajuster la membrane sur un support adapté.
2. Mettre 0,2 mL de suspension à injecter sur la membrane, filtrer et mesurer la radioactivité de la membrane = Activité 1.
3. Rincer la membrane avec 20 mL de solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) et recueillir le filtrat dans un flacon pour élimination.
4. Mesurer la radioactivité restante sur la membrane : Activité 2.

5. Calculs :
Calculer le pourcentage de macroagrégats d'albumine humaine marqués au (^{99m}Tc) comme suit :

$$\frac{\text{Activité 2}}{\text{Activité 1}} \times 100$$

La radioactivité restant sur la membrane ne doit pas être inférieure à 90% de la radioactivité totale de la solution à injecter.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.